

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.222.102

②1 N° d'enregistrement national.

74.10147

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②2 Date de dépôt 25 mars 1974, à 16 h 15 mn.
④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 42 du 18-10-1974.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 57/00.

⑦1 Déposant : Société dite : WANDER S.A., résidant en Suisse.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Beau de Loménie.

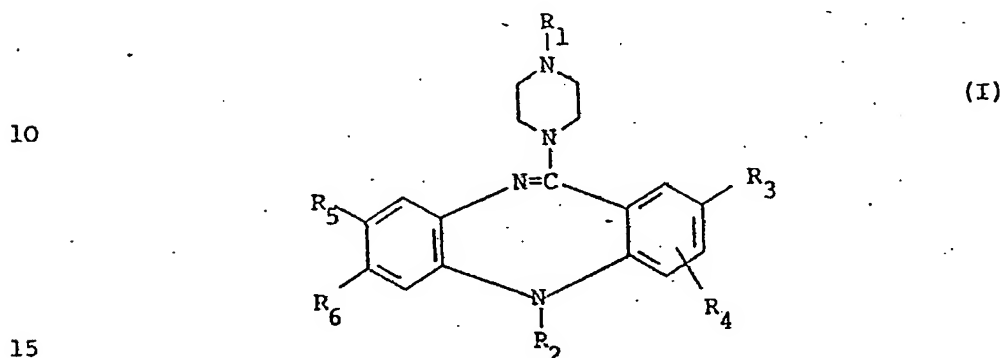
⑤4 Nouveaux dérivés de la dibenzo [b,e] [1,4] diazépine, leur préparation et leur application
comme médicaments.

⑦2 Invention de : Fritz Hunziker.

③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées en Suisse le 23 mars 1973,
n. 4.259/73 et le 10 avril 1973, n. 5.147/73 et demande de brevet additionnel déposée
le 10 mai 1973, n. 6.644/73 au nom de Fritz Hunziker.

La présente invention a pour objet de nouveaux composés hétérocycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

L'invention concerne plus particulièrement les dérivés de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine répondant à la formule I



dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle contenant au plus 5 atomes de carbone ou un groupe hydroxyalkyle contenant au plus 4 atomes de carbone éventuellement acylé,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, et

R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, cyano ou trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfonyl ou dialkylsulfamoyl dont chaque reste alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, deux au moins des substituants R_3 , R_4 , R_5 et R_6 devant avoir une signification différente de l'hydrogène, ou bien

R_3 et R_4 ont l'une des significations déjà données et R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ où n signifie 1 ou 2, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

35 Lorsque les substituants R_1 à R_6 représentent ou contiennent un groupe alkyle, celui-ci peut être linéaire ou

ramifié et représente de préférence le groupe méthyle, éthyle, un groupe propyle à chaîne droite ou ramifiée, ou, à l'exception du substituant R_2 , un groupe butyle linéaire ou ramifié.

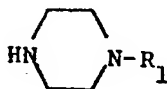
Lorsque R_1 représente un groupe hydroxyalkyle, celui-ci peut être linéaire ou ramifié et représente en particulier le groupe hydroxyéthyle ou un groupe hydroxypropyle ou hydroxybutyle à chaîne droite ou ramifiée, le groupe hydroxy étant situé de préférence sur l'atome de carbone terminal.

Lorsque R_1 représente un groupe hydroxyalkyle acylé, la partie acyle de ce groupe contient de préférence au plus 4 atomes de carbone et signifie par exemple un reste acétyle, propanoyle ou butanoyle.

Lorsque R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de fluor, de chlore ou de brome, en particulier de chlore.

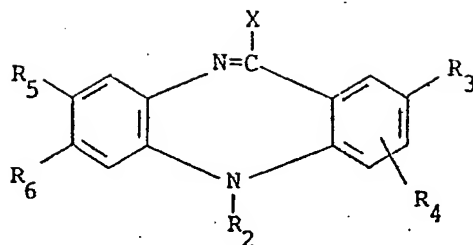
Parmi les composés de formule I, ceux dans lesquels R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle, et l'un des substituants R_3 et R_4 , ainsi que l'un des substituants R_5 et R_6 représentent un atome d'halogène, le groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 3 atomes de carbone et les deux autres signifient l'hydrogène, tombent sous la formule générale des brevets suisses n° 416 633 et 404 677. Cependant, ces composés n'ont jamais été mentionnés spécifiquement dans la littérature. La demanderesse a maintenant trouvé que ces composés exercent une action sur le système nerveux central particulièrement prononcée.

Pour préparer les composés de formule I conformément au procédé de l'invention, on fait réagir des composés de formule III



(III)

dans laquelle R_1 a la signification déjà donnée, avec des composés de formule II



(III)

5 dans laquelle R₂ à R₆ ont les significations déjà données et X représente un reste susceptible d'être éliminé avec l'atome d'hydrogène du composé de formule III.

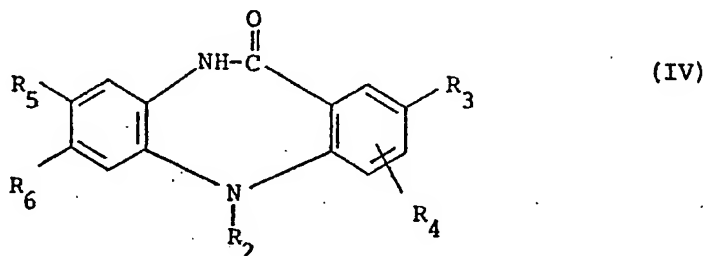
Dans les composés de formule II, X peut être lié à l'atome de carbone par liaison covalente ou ionique et peut
 15 représenter un atome d'halogène, en particulier un atome de chlore, un groupe amino éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes alkyle contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier un ou deux groupes méthyle, le groupe mercapto, un groupe alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 5 atomes de
 20 carbone, par exemple le groupe méthoxy ou méthylthio, un groupe aralkylthio éventuellement activé par des substituants, par exemple le groupe p-nitro-benzylthio, ou le groupe tosyle. On effectue avantageusement la réaction dans un solvant organique inerte, comme par exemple le xylène ou le dioxanne, à
 25 une température comprise entre 50 et 170°. La durée de la réaction est comprise entre environ 2 et 20 heures.

Lorsque X représente un groupe amino éventuellement substitué, on opère avantageusement en présence de quantités catalytiques d'un acide tel que l'acide p-toluènesulfonique
 30 ou l'acide sulfurique, ou d'un sel à réaction acide tel que le chlorure d'ammonium, ou bien on met en jeu le composé de formule II sous forme d'un de ses sels d'addition d'acides. On peut utiliser, à la place du solvant, un excès du composé de formule III. On chauffe de préférence le mélange réactionnel à la température d'ébullition pendant 2 à 6 heures. Avant
 35 la réaction avec le composé de formule III, il n'est pas

nécessaire d'isoler le composé de formule II et on peut tout aussi bien utiliser directement le mélange réactionnel qui a servi à sa préparation.

On peut également préparer les composés de formule I
5 en faisant réagir des composés de formule IV

10



15 dans laquelle les symboles R_2 à R_6 ont les significations déjà données, avec un complexe amino-métallique constitué par le vanadium ou un métal du groupe IVb de la classification périodique et par un composé de formule III.

On effectue avantageusement la réaction en présence
20 d'un agent accepteur d'acides. Comme agent accepteur d'acides, on peut employer une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la pyridine, la diméthylaniline ou un excès du composé de formule III. On utilisera au moins 1 mole, de préférence cependant 2 moles d'agent accepteur d'acides par
25 mole de complexe amino-métallique.

On effectue avantageusement la réaction dans un solvant organique, comme par exemple un solvant aromatique tel que le toluène, un solvant aromatique halogéné tel que le chlorobenzène, un solvant aliphatique halogéné tel que le
30 dichloro-éthane, ou un éther tel que l'anisole. On opère à une température comprise entre la température ambiante et 150° , de préférence comprise entre 50 et 120° .

Le complexe amino-métallique utilisé dans le procédé de l'invention peut être obtenu en faisant réagir un halogé-
35 nure du vanadium ou d'un métal du groupe IVb de la classification périodique, de préférence le tétrachlorure ou le tétra-

bromure, avec un composé de formule III, avantageusement dans un rapport molaire de 1:4. On effectue avantageusement cette réaction dans le solvant utilisé par la suite pour la réaction du composé de formule IV avec le composé amino-métallique.

- 5 L'halogénure métallique est mis en jeu avantageusement sous forme de mono- ou de diéthérate soluble, de préférence sous forme d'éthérate d'anisole.

Parmi les métaux du groupe IVb de la classification périodique (titane, zirconium et hafnium), on utilisera de
10 préférence le titane et le zirconium, plus particulièrement le titane.

- Dans les composés de formule I ainsi obtenus où R_1 signifie l'hydrogène, on peut ensuite introduire un groupe alkyle, alcoxyalkyle, hydroxyalkyle ou acyloxyalkyle en procé-
15 dant comme décrit ci-après.

On introduit un groupe alkyle dans les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie l'hydrogène, soit par réaction avec les esters réactifs des alcanols correspondants, soit en procédant à une alkylation réductrice, c'est-à-dire
20 en faisant réagir les composés de formule I avec les aldéhydes correspondants, en présence d'hydrogène activé catalytiquement ou d'un agent réducteur tel que l'acide formique.

Pour effectuer la réaction avec les esters réactifs, on dissout avantageusement le composé de formule I dans la-
25 quelle R_1 signifie l'hydrogène, dans un solvant organique inerte, on ajoute à la solution obtenue l'ester réactif ainsi qu'un agent accepteur d'acides, comme par exemple le carbonate de potassium, et on chauffe le mélange réactionnel à une température comprise entre environ 25° et la température d'ébulli-
30 tion, pendant 1 à 4 heures. Comme esters réactifs, on peut utiliser ceux obtenus par réaction des alcanols appropriés avec des acides organiques comme par exemple l'acide toluène-sulfonique, ou avec des acides minéraux tels que des acides halogénohydriques. On peut remplacer l'agent accepteur d'acides
35 par un excès du composé de formule I. Comme solvant organique inerte, on utilise par exemple l'acétone ou le propanol.

L'alkylation réductrice peut être effectuée de la façon suivante. On dissout dans de l'acide formique à 90% le composé de formule I dans laquelle R_1 signifie l'hydrogène, on ajoute à la solution obtenue l'aldéhyde correspondant et on
5 chauffe le mélange réactionnel pendant 5 à 20 heures à une température comprise entre 50 et 150°, de préférence à la température d'ébullition.

On introduit un groupe hydroxyalkyle dans les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie l'hydrogène, par
10 réaction de ces composés avec les monoesters réactifs des glycols correspondants, en procédant comme décrit ci-dessus pour l'alkylation avec les esters réactifs. Pour introduire un groupe β -hydroxyalkyle, on peut faire réagir les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie l'hydrogène, avec des
15 oxydes d'alkylènes appropriés, dans un solvant organique inerte, comme par exemple le toluène; on opère avantageusement dans un tube scellé, en chauffant pendant 3 à 7 heures à une température comprise entre 80 et 120°.

On introduit un groupe alcoxyalkyle dans
20 les composés de formule I dans laquelle R_1 signifie l'hydrogène, par réaction de ces composés avec les esters réactifs des alcoxy-alcanols correspondants, en procédant comme décrit plus haut pour l'alkylation avec les esters réactifs.

25 Les composés obtenus selon l'invention et répondant à la formule I dans laquelle R_1 représente un groupe hydroxyalkyle, peuvent ensuite être transformés en dérivés acylés correspondants selon les méthodes connues, par exemple par réaction avec un anhydride d'acide ou un halogénure d'acide
30 tel que le chlorure ou le bromure d'acide, dans un solvant tel que le benzène ou la pyridine.

Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés selon les méthodes habituelles, par exemple par précipitation, évaporation des solvants, formation de sels,
35 etc...

Lorsqu'on prépare les composés de l'invention en

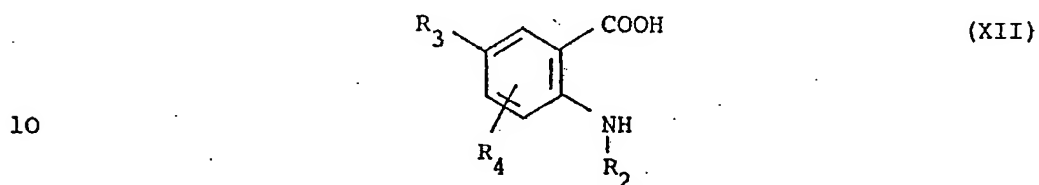
utilisant un complexe amino-métallique, il convient, avant d'isoler les composés, de faire précipiter les particules métalliques présentes dans le mélange réactionnel par addition d'eau. Les composés de formule I peuvent ensuite être purifiés selon les méthodes connues, par exemple par recristallisation.

A la température ambiante, les composés de formule I sont des produits basiques solides, éventuellement cristallins, que l'on peut transformer en leurs sels par réaction avec des acides minéraux ou organiques appropriés. Comme acides minéraux appropriés, on peut citer les acides halogénohydriques, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique etc., et comme acides organiques appropriés, l'acide toluènesulfonique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide maléique, l'acide tartrique etc... A partir des sels, on peut libérer les bases selon les méthodes habituelles.

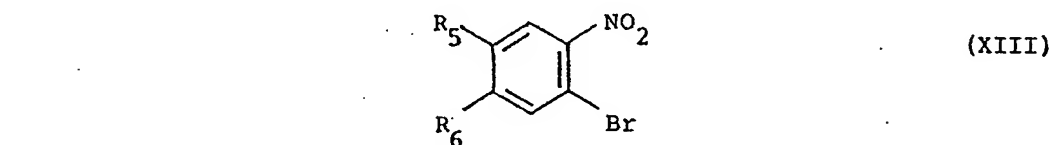
Pour préparer les produits de départ de formule II dans laquelle X représente un atome d'halogène, on traite les composés de formule IV par un agent d'halogénéation, comme par exemple un agent de chloruration tel que l'oxychlorure de phosphore ou le pentachlorure de phosphore, de préférence en présence de quantités catalytiques de diméthylaniline ou de diméthylformamide. Pour préparer les composés de formule II dans laquelle X représente un groupe alcoxy, on traite les composés de formule II dans laquelle X représente un halogène, par les alcoolates de métaux alcalins correspondants. On obtient des composés de formule II dans laquelle X représente le groupe mercapto, en transformant les lactames de formule IV en thiolactimes selon les méthodes habituelles; les composés de formule II dans laquelle X représente un groupe alkylthio, peuvent être préparés par alkylation des thiolactimes, selon les méthodes connues. En traitant les composés de formule II dans laquelle X signifie un halogène par de l'ammoniac ou par des monoalkylamines ou dialkylamines inférieures, on obtient les composés de formule II dans laquelle X représente le groupe amino, un groupe amino monoalkylé ou un groupe amino dialkylé.

Les composés de formule II dont la préparation n'est pas décrite ci-dessus peuvent être préparés selon des méthodes connues, à partir de produits connus.

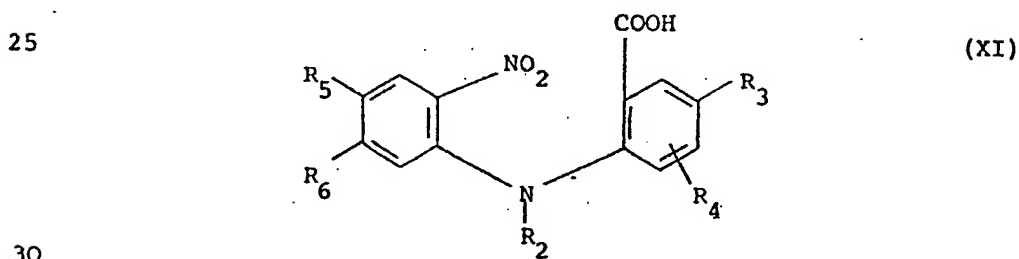
Pour préparer les produits de départ de formule IV, on fait réagir des composés de formule XII



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont les significations déjà données, avec des composés de formule XIII



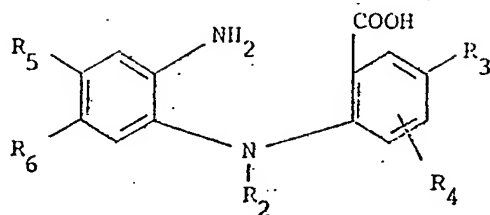
dans laquelle R_5 et R_6 ont les significations déjà données, ce qui donne les composés de formule XI



dans laquelle les symboles R_2 à R_6 ont les significations déjà données. On opère sous les conditions d'une réaction de condensation d'Ullmann en présence de carbonate de potassium et de poudre de cuivre dans de l'alcool pentylique bouillant. On transforme ensuite les composés de formule XI par réduction

avec $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ dans une solution d'ammoniac, en composé de formule XIV

5



(XIV)

10 dans laquelle les substituants R_2 à R_6 ont les significations déjà données, qu'on cyclise en des composés de formule IV, par exemple par chauffage à ébullition pendant 40 heures dans le xylène.

15 Les produits de départ de formules XII et XIII sont connus.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes données en degrés centigrades et la température ambiante est comprise entre 20 et 30°. Sauf indication contraire, "sous pression réduite" signifie sous 8 à 20 mm Hg.

Exemple 1

2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine

25 Dans un ballon muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant à reflux et d'un thermomètre, on mélange 2,2 ml de tétrachlorure de titane, 4,4 ml d'anisole et 40 ml de toluène, jusqu'à la formation d'une solution rougeâtre. A cette solution on ajoute goutte à goutte, tout en refroidissant et en agitant, une solution de 8,9 ml de N-méthylpipérazine dans 5 ml de toluène; le complexe amino-métallique forme une suspension verdâtre. On ajoute ensuite 5,6 g de 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-11-one et 4,5 ml de N-méthyl-pipérazine et on chauffe le mélange réactionnel ainsi obtenu pendant 3 heures à ébullition; il se forme ainsi une solution homogène foncée. On ajoute 3 ml d'eau, on filtre le précipité qui s'est formé, on le lave avec du méthanol et on

évapore le filtrat. On reprend le résidu d'évaporation par de l'acide acétique, on traite la solution par du charbon et on alcalinise par addition d'une solution concentrée d'ammoniac. On reprend la base qui a précipité par du chloroforme, on lave la solution chloroformique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre. On traite le résidu d'évaporation par de l'alumine dans une solution d'éther. Après recristallisation dans un mélange d'acétone, d'éther et d'éther de pétrole, on obtient la 2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine sous forme de prismes jaunes; elle fond à 192-195°.

Pour préparer la 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-11-one, utilisée comme produit de départ, on fait réagir l'acide 5-chloro-anthranilique avec du 2-bromo-5-chloro-nitrobenzène en présence de carbonate de potassium et de poudre de cuivre dans de l'alcool pentylique bouillant (condensation d'Ullmann). On obtient ainsi l'acide 5-chloro-2-(2-nitro-4-chlorophénylamino)-benzoïque (F = 274-276°) qu'on réduit par traitement avec $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ dans une solution d'ammoniac en acide 5-chloro-2-(2-amino-4-chlorophénylamino)-benzoïque (F = 200-208°). Par chauffage de ce dernier pendant 40 heures à ébullition dans du xylène, on obtient la 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine; elle fond à 308-310°.

Exemple 2

2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine

On chauffe pendant 4 heures à 160° 7,28 g de 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-11-thione et 20 g de N-méthylpipérazine. On répartit la masse foncée ainsi obtenue entre de l'éther et de l'eau, on lave la phase étherée à trois reprises avec de l'eau et on l'extrait jusqu'à épuisement avec de l'acide acétique dilué. On alcalinise la solution d'acide acétique par addition d'une solution concentrée d'ammoniac ce qui provoque la formation d'un précipité. On reprend le précipité par de l'éther, on lave la solution étherée

à 2 reprises avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre. On traite le résidu d'évaporation par de l'alumine dans une solution d'éther, puis on évapore l'éther. Après recristallisation du résidu d'évaporation dans un mélange
5 d'acétone, d'éther et d'éther de pétrole, on obtient la 2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine; elle fond à 191-194°.

Pour préparer la 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-11-thione, utilisée comme produit de
10 départ, on dissout la 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-11-one dans la pyridine, on ajoute à cette solution du pentasulfure de phosphore et on chauffe le mélange ainsi obtenu au reflux à ébullition pendant 4 heures. On obtient ainsi la 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépi-
15 ne-11-thione qui fond à 232-234°.

Exemple 3

2,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine

On procède comme décrit à l'exemple 2, mais on utilise 17,2 g de pipérazine anhydre au lieu de 20 g de N-
20 méthylpipérazine. Après extraction à l'acide acétique, on traite la solution avec une solution aqueuse concentrée d'ammoniac ce qui provoque la formation d'un précipité. On reprend le précipité par de l'éther, on lave la solution étherée à deux reprises avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'éva-
25 pore. On dissout le résidu d'évaporation dans de l'acétone et on ajoute une solution d'acide maléique dans un rapport équimolaire. On obtient ainsi le maléate de la 2,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine qui fond à 216-219° après recristallisation dans un mélange d'isopropanol, d'acétate
30 d'éthyle et d'éther.

Exemple 4

2,8-dichloro-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine

On mélange 5,6 g de 2,8-dichloro-11-(p-nitrobenzylthio)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine à l'état de produit brut,
35 13,4 g de N-(2-hydroxyéthyl)-pipérazine, 10 ml de xylène et

3 gouttes d'acide acétique glacial, et on agite le mélange ainsi obtenu pendant 24 heures à 160°. Après avoir concentré le mélange réactionnel sous pression réduite, on ajoute au résidu d'évaporation 100 ml d'eau et 20 ml d'acide acétique glacial et on agite le tout pendant 10 minutes à 60°. Après traitement par du charbon, on alcalinise le mélange réactionnel par addition d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniac. On reprend dans du chloroforme le précipité qui s'est formé, on lave la solution chloroformique avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre. Après un traitement sur alumine dans de l'acétate d'éthyle, on obtient un résidu basique cristallisant difficilement. Au résidu, on ajoute une solution d'acide maléique dans de l'acétone, dans un rapport équimolaire; le maléate ne cristallise pas mais on peut aisément en séparer les parties résineuses. On traite ensuite le maléate ainsi purifié par une solution aqueuse de carbonate de sodium, ce qui donne la 2,8-dichloro-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine; elle fond à 178-180°.

Pour préparer la 2,8-dichloro-11-(p-nitrobenzylthio)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, utilisée comme produit de départ, on traite la 2,8-dichloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine-11-thione par du chlorure de p-nitrobenzyle en présence de tert.-butanolate de potassium dans un mélange de tert.-butanol et de dioxanne; on utilise le produit brut ainsi obtenu pour la réaction ci-dessus.

Exemple 5

2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine

A une solution de 10,6 g de 2,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine dans 65 ml de toluène on ajoute goutte à goutte, à la température ambiante et sous agitation, une solution de 2,5 g d'iodure de méthyle dans 15 ml de toluène. Après avoir laissé reposer le mélange réactionnel pendant une nuit, on filtre le sel qui a précipité et on le lave avec du toluène. On traite le filtrat par de l'alumine, on l'évapore à siccité et on recristallise le résidu d'évapore-

tion dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole. On obtient ainsi le 2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine; elle fond à 192-194°.

En procédant comme décrit aux exemples 1 à 5 ci-dessus et en utilisant les produits de départ appropriés, on obtient les composés suivants:

- la 7,8-méthylènedioxy-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 195-197° après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole;
- 10 - la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 215-216° après recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther de pétrole;
- la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 161-164°
- 15 après recristallisation dans un mélange d'acétone, d'éther et d'éther de pétrole;
- la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 154-157° après recristallisation dans un mélange d'éther et d'éther de pétrole ;
- 20 - la 2-méthyl-8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 187-189°;
- la 3,7-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 207-209°;
- la 2,7-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]
- 25 diazépine, F = 178-180°;
- la 3,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 203-205°;
- la 2-diméthylsulfamoyl-8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 198-200°;
- 30 - la 2-chloro-8-bromo-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 198-200°;
- la 2-chloro-8-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine, F = 236-237°;
- la 2-chloro-8-méthoxy-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo
- 35 [b,e] [1,4]diazépine, F = 178-179°;
- la 2-chloro-8-méthylthio-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-

- dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 182-184°;
- la 7,8-éthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 275-276°;
 - la 7,8-diméthoxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 171-172°;
 - la 2,4-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 115-117°;
 - la 2,8-dichloro-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 163-167°;
 - la 7,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 154°;
 - la 7,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 214-216°; et
 - la 7,8-dichloro-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, F = 219-222°.

Dans les essais effectués sur les animaux de laboratoire, les composés de formule I et leurs sels d'addition d'acides se signalent par d'intéressantes propriétés pharmacodynamiques, en particulier une action sédative sur le système nerveux central.

Les composés de formule I provoquent notamment une forte diminution de l'activité motrice chez la souris, mise en évidence selon la méthode décrite par Caviezel et coll. dans Pharm.Acta.Helv. 33, 469-484 (1958). La substance à essayer est administrée par voie orale. La DE₅₀ est la dose qui diminue de 50% l'activité motrice, par rapport aux animaux témoins. On a rassemblé dans le tableau I suivant les résultats obtenus avec quelques composés de formule I.

TABLEAU I

	Substance	DE ₅₀ en mg/kg (voie orale)
30	2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine	2
35	2,8-dichloro-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine	6,4
	2-méthyl-8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine	5,4

Grâce à cette propriété, les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme neuroleptiques. Ils seront prescrits à une dose quotidienne comprise entre 10 et 500 mg de substance active à administrer éventuellement sous forme de plusieurs doses unitaires contenant chacune de 2 à 100 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Parmi les composés de formule I, les composés préférés du point de vue de leur activité neuroleptique sont les composés portant des substituants, par exemple des atomes d'halogène, aux positions 2 et 8, 2 et 7, 7 et 8 ou 2 et 4. Les composés de l'invention substitués à ces positions par des atomes de chlore sont particulièrement préférés.

Les composés de formule Ia, c'est-à-dire les composés de formule I où R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ déjà défini, exercent en outre une action antidépressive comme il ressort de l'inhibition du syndrome provoqué par la tétrabénazine chez le rat.

Administrée par voie intrapéritonéale à une dose de 10 mg/kg, la tétrabénazine provoque chez le rat une ptôse et une catalepsie. L'intensité de ces deux symptômes est évaluée selon un système de notes. Lorsqu'une substance exerce une action inhibitrice sur le syndrome provoqué par la tétrabénazine, la valeur numérique attribuée aux deux symptômes diminue; par contre, lorsqu'elle renforce le syndrome, cette valeur augmente. Une substance est donc active lorsqu'elle abaisse de façon significative la note des symptômes. Le composé à essayer est administré par voie intrapéritonéale. Les composés de formule Ia inhibent de façon significative la catalepsie provoquée par la tétrabénazine lorsqu'ils sont administrés à une dose comprise entre 5 et 20 mg/kg, et la ptôse lorsqu'ils sont administrés à une dose comprise entre 1 et 10 mg/kg.

Grâce à cette propriété, les composés de formule Ia peuvent être utilisés en psychiatrie pour le traitement des dépressions. Ils seront prescrits à une dose quotidienne comprise entre 10 et 500 mg de substance active à administrer

éventuellement sous forme de doses unitaires contenant chacune de 2 à 100 mg de substance active, à raison de 2 à 4 fois par jour.

Les composés de formule I peuvent être administrés aussi bien à l'état de bases libres que sous forme de leurs sels dont l'activité est du même ordre que celle des bases libres correspondantes.

Les composés de formule I ainsi que leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique peuvent être utilisés comme médicaments, soit seuls, soit mis sous des formes pharmaceutiques appropriées pour l'administration par la voie orale, rectale ou parentérale. Pour préparer des formes pharmaceutiques appropriées, on travaille la substance active avec des excipients minéraux ou organiques, inertes du point de vue pharmacologique. Comme excipients, on pourra utiliser par exemple:

pour des comprimés et des dragées: le lactose, l'amidon, le talc, l'acide stéarique etc..;

pour des sirops: l'eau, le saccharose, le sucre inverti, le glucose etc..;

pour des préparations injectables: l'eau, des alcools, le glycérol, des huiles végétales etc..;

pour des suppositoires: des huiles naturelles ou durcies, des cires, des graisses etc...

Les préparations peuvent en outre contenir des agents de conservation, de dissolution, des stabilisants, des mouillants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants etc., appropriés.

Exemple de composition pharmaceutique: comprimés

2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-

5H-dibenzo [b,e] [1,4]diazépine

50 mg

Lactose

140 mg

Amidon de maïs

5 mg

Talc

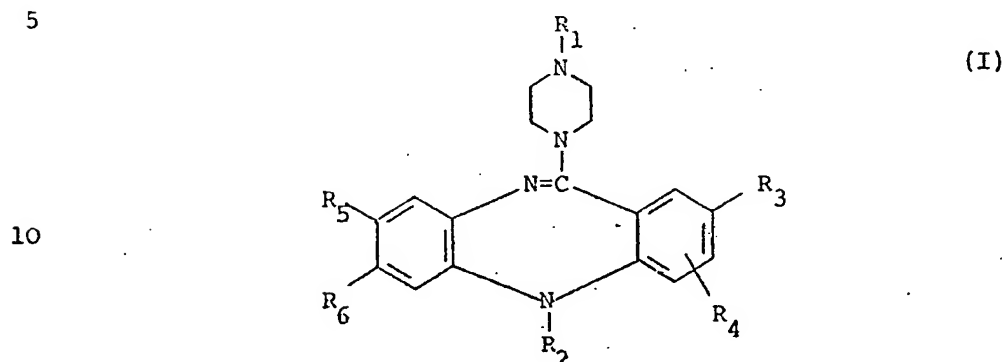
5 mg

Stéarate de magnésium

0,1 mg

REVENDICATIONS

1.- Nouveaux dérivés de la dibenzc[b,e][1,4]diazépine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I



dans laquelle

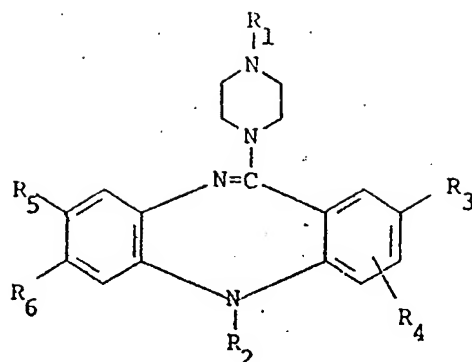
- 15 R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle contenant au plus 5 atomes de carbone ou un groupe hydroxyalkyle contenant au plus 4 atomes de carbone éventuellement acylé,
- 20 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, et
- R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, cyano ou trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfonyle ou dialkylsulfamoyle dont
- 25 chaque reste alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, deux au moins des substituants R_3 , R_4 , R_5 et R_6 devant avoir une signification différente de l'hydrogène, ou bien
- R_3 et R_4 ont l'une des significations déjà données et R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ où n signifie 1 ou 2,
- 30 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

2.- Nouveaux dérivés de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I

35 (formule I voir page suivante)

5

10



(I)

dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle contenant au plus 5 atomes de carbone ou un groupe hydroxyalkyle contenant au plus 4 atomes de carbone éventuellement acylé,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, et

R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, cyano ou trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfonyle ou dialkylsulfamoyle dont chaque reste alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, deux au moins des substituants R_3 , R_4 , R_5 et R_6 devant avoir une signification différente de l'hydrogène, ou bien

R_3 et R_4 ont l'une des significations déjà données et R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ où n signifie 1 ou 2,

R_1 ne devant toutefois pas représenter l'hydrogène ou un groupe alkyle, alcoxyalkyle ou hydroxyalkyle lorsque l'un des substituants R_3 et R_4 et l'un des substituants R_5 et R_6 représentent un atome d'halogène, le groupe trifluorométhyle ou un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio contenant chacun de 1 à 3 atomes de carbone et les deux autres signifient l'hydrogène, et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux ou organiques.

3.- Nouveaux dérivés de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi la 2,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2,8-dichloro-

11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]
diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-
5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-
11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la
5 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazi-
nyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-
méthyl-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la
3,7-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]
diazépine, la 2,7-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo
10 [b,e][1,4]diazépine, la 3,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-
5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-diméthylsulfamoyl-8-chloro-
11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la
2-chloro-8-bromo-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e]
[1,4]diazépine, la 2-chloro-8-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazi-
15 nyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-chloro-8-méthoxy-11-
(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la
2-chloro-8-méthylthio-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo
[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-éthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-
méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-
20 diméthoxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e]
[1,4]diazépine, la 7,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-
5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-dichloro-11-(1-pipérazi-
nyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine et la 7,8-dichloro-11-[4-(2-
hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine,
25 et les sels que ces composés forment avec des acides minéraux
ou organiques.

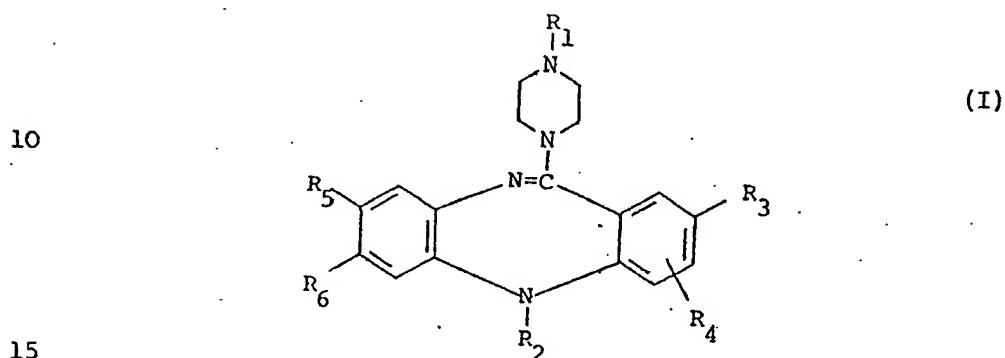
4.- La 2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-
dibenzo[b,e][1,4]diazépine et les sels que ce composé forme
avec des acides minéraux ou organiques.

30 5.- La 2,4-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-
dibenzo[b,e][1,4]diazépine et les sels que ce composé forme
avec des acides minéraux ou organiques.

6.- La 2,8-dichloro-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazi-
nyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine et les sels que ce composé
35 forme avec des acides minéraux ou organiques.

7.- La 2-méthyl-8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine et les sels que ce composé forme avec des acides minéraux ou organiques.

8.- Un procédé de préparation des composés de formule I



dans laquelle

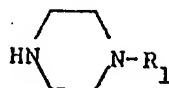
R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle contenant au plus 5 atomes de carbone ou un groupe hydroxyalkyle contenant au plus 4 atomes de carbone éventuellement acylé,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, et

R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, cyano ou trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfonyle ou dialkylsulfamoyle dont chaque reste alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, deux au moins des substituants R_3 , R_4 , R_5 et R_6 devant avoir une signification différente de l'hydrogène, ou bien

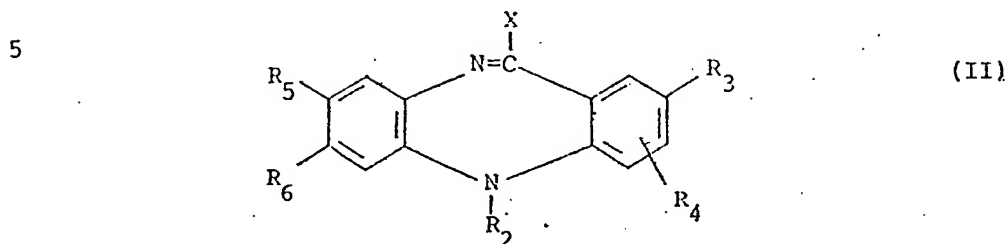
R_3 et R_4 ont l'une des significations déjà données et R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ où n signifie 1 ou 2, et de leurs sels, caractérisé en ce qu'on fait réagir des composés de formule III

35



(III)

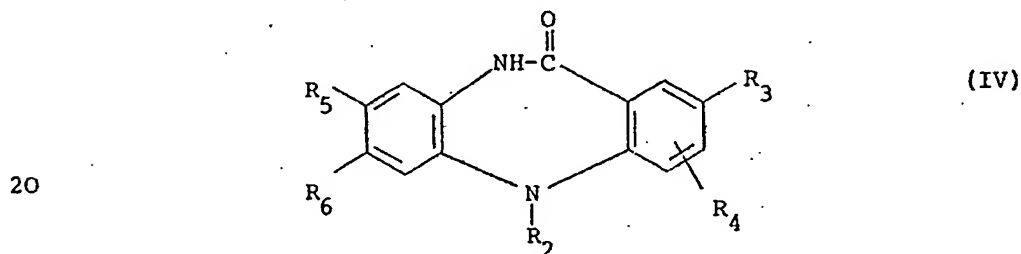
dans laquelle R_1 a la signification déjà donnée, avec des composés de formule II



10

dans laquelle R_2 à R_6 ont les significations déjà données et X représente un reste susceptible d'être éliminé avec l'atome d'hydrogène du composé de formule III, ou

15 on fait réagir des composés de formule IV



dans laquelle les symboles R_2 à R_6 ont les significations déjà données, avec un complexe amino-métallique constitué par le vanadium ou un métal du groupe IVb de la classification périodique et par un composé de formule III, et, le cas échéant, on transforme les composés de formule I ainsi obtenus en leurs sels, par réaction avec des acides minéraux ou organiques.

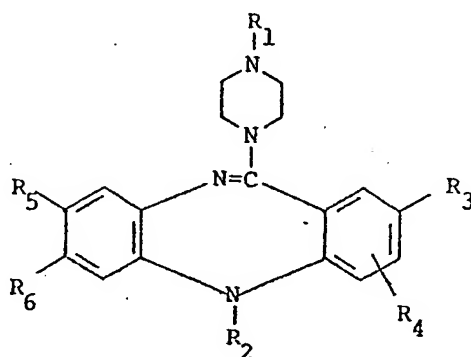
30 9.- Un procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'on introduit un groupe alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle ou acyloxyalkyle dans les composés de formule I obtenus, dans lesquels R_1 signifie l'hydrogène.

35 10.- Un procédé selon l'une quelconque des revendications 8 et 9, caractérisé en ce qu'on acyle les composés de formule I obtenus, dans lesquels R_1 signifie un groupe hydroxy-

alkyle.

11.- L'application en thérapeutique des dérivés de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 7, à titre de principes actifs de médicaments.

12.- Un médicament utilisable notamment comme neuroleptique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine répondant à la formule I



(I)

20 dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle contenant au plus 5 atomes de carbone ou un groupe hydroxyalkyle contenant au plus 4 atomes de carbone éventuellement acylé,

25 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone, et

R_3 , R_4 , R_5 et R_6 représentent chacun, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, cyano ou trifluorométhyle, ou un groupe alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfonyle ou dialkylsulfamoyle dont chaque reste alkyle contient de 1 à 4 atomes de carbone, deux au moins des substituants R_3 , R_4 , R_5 et R_6 devant avoir une signification différente de l'hydrogène, ou bien

30 R_3 et R_4 ont l'une des significations déjà données et R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ où n signifie 1 ou 2, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du

point de vue pharmaceutique.

13.- Un médicament utilisable notamment comme neuroleptique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine choisi parmi

5 la 2,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2,8-dichloro-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 3,7-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2,7-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo

15 [b,e][1,4]diazépine, la 3,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-diméthylsulfamoyl-8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-chloro-8-bromo-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-chloro-8-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-chloro-8-méthoxy-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 2-chloro-8-méthylthio-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-éthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-

25 diméthoxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-dichloro-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine et la 7,8-dichloro-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine,

30 à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

14.- Un médicament utilisable notamment comme neuroleptique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2,8-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo

35 [b,e][1,4]diazépine à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

15.- Un médicament utilisable notamment comme neuroleptique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2,4-dichloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo [b,e][1,4]diazépine, à l'état de base libre ou sous forme
 5 d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

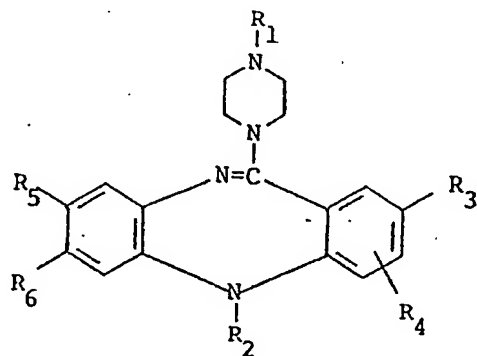
16.- Un médicament utilisable notamment comme neuroleptique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2,8-dichloro-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, à l'état de base libre ou sous forme
 10 d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

17.- Un médicament utilisable notamment comme neuroleptique, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 2-méthyl-8-chloro-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, à l'état de base libre ou sous
 15 forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

18.- Un médicament utilisable notamment comme antidépresseur, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un dérivé de la dibenzo[b,e][1,4]diazépine répondant à la formule I

20

25



30 dans laquelle

R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle contenant au plus 5 atomes de carbone ou un groupe hydroxyalkyle contenant au plus 4 atomes de carbone éventuellement acylé,

35 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 3 atomes de carbone,

R_3 et R_4 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe nitro, cyano ou trifluorométhyle ou un groupe alkyle, alcoxy, alkylthio, alkylsulfonyle ou dialkylsulfamoyle dont la partie alkyle

5 contient de 1 à 4 atomes de carbone, et

R_5 et R_6 forment ensemble un reste $-O-(CH_2)_n-O-$ où n signifie 1 ou 2,

à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

10 19.- Un médicament utilisable notamment comme anti-dépressif, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, la 7,8-méthylènedioxy-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la

15 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-[4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazinyl]-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, la 7,8-méthylènedioxy-5-méthyl-11-(1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine et la

20 7,8-éthylènedioxy-5-méthyl-11-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazépine, à l'état de base libre ou sous forme d'un sel acceptable du point de vue pharmaceutique.

20 20.- Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient l'un au moins des principes actifs spécifiés à l'une quelconque des revendications 12 à 19, en association avec des excipients et véhicules acceptables du

25 point de vue pharmaceutique.